Netzhautveränderungen bei experimenteller Naphthalinvergiftung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Ludwig Ruben

aus **Lübbecke.**

HEIDELBERG.

Universitäts-Buchdruckerei von J. Hörning.

1910.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. Dr. Menge.

Referent:
Geh. Rat Prof. Dr. Leber.

1910.

Meiner lieben Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153311_0238

Im Jahre 1886 fanden Bouchard und Charrin bei Versuchen über die darmdesinfizierenden Eigenschaften des Naphthalins, dass die dazu benutzten Kaninchen Katarakt bekamen, und bald darauf beobachteten etwa gleichzeitig Panas und Dor, dass ausser der Katarakt noch Veränderungen in der Retina und anderen Augenabschnitten auftraten. Seitdem ist diese Wirkung des Naphthalins vielfach von Ophthalmologen benutzt worden, um am Tierauge Art und Verlauf von pathologischen Prozessen zu studieren, die denen des menschlichen Auges analog sind, besonders die Kataraktbildung. Doch je grösser die Zahl der Untersucher wurde, um so mehr zeigten sich Differenzen zwischen den Resultaten der einzelnen, so dass immer grössere Vorsicht in der Verwertung der Naphthalinveränderungen für die Erklärung ähnlicher Krankheitsbilder geboten schien. Auch gegenwärtig sind noch viele wichtige Punkte in diesem Krankheitsbild unaufgeklärt oder strittig, wie eine Zusammenstellung der hauptsächlichen bisherigen Befunde zeigen wird.

Die unten mitgeteilten Versuche sind in der Absicht unternommen, die Netzhautveränderungen bei Naphthalinvergiftung zu beobachten, die Art ihrer Entstehung aufzuklären und festzustellen, inwieweit sie für die Frage der Fettinfiltration der Retina inbetracht kommen.

Panas sah ophthalmoskopisch ausnahmslos zuerst eine Synchysis scintillans des Glaskörpers auftreten, dann zahlreiche kleine runde weisse Flecken in der Retina in regelloser Anordnung, die nach und nach

immer grösser wurden. In einem späteren Stadium kam es an Stelle der Flecken zu einer Pigmenteinwanderung. Erst nach den Flecken trat Katarakt auf. Histologisch stellten sich die Flecken dar als ein ödematöser Herd, in dem die Retinalelemente zwischen Limitans externa und interna durch ein leukocytenhaltiges Exsudat auseinandergedrängt waren, ausserdem befand sich ein Leukocyten und Krystalle enthaltendes feinkörniges Exsudat zwischen Hyaloidea und Retina und ein ähnliches zwischen Pigmentepithel und Stäbchen und Zapfenschicht. Erst bei Fortschreiten des Prozesses wurden auch die Pigmentepithelien stärker beteiligt, wurden cystisch und zerfielen schliesslich. Die Chorioidea zeigte als einzige Veränderung in den späteren Stadien eine mässige Hyperämie. In der Retina und dem Exsudat lagen zahlreiche Krystalle, die als oxalsaurer, schwefelsaurer und kohlensaurer Kalk festgestellt wurden. Naphthalin oder ein Oxydationsprodukt desselben war nicht nachzuweisen.

Auf Grund dieser Ergebnisse kommt Panas zu dem Schluss, dass die Retina die wichtigste Rolle bei der Kataraktbildung und der Ernährung der Linse spielt und dass die beiden die Retina zwischen sich fassenden Exsudate die schon vorher bestehenden Ernährungskanäle der Linse zur Darstellung bringen. Über die Entstehungsweise der Retinaerkrankung selbst spricht sich Panas nicht weiter aus.

Diese mit den sonstigen wohlbegründeten Anschauungen widerstreitenden Folgerungen von Panas sind von keinem der späteren Untersucher angenommen worden. Selbst wenn die Naphthalinkatarakt immer erst nach den Retinaveränderungen auftritt, so braucht man doch darin keine kausale Beziehung zu erblicken, sondern kann eine beiden Affektionen gemeinsame, nur an der Linse sich später äussernde Ursache annehmen. Dies tut Dor, dessen ophthalmoskopische Beobachtungen

darin mit Panas übereinstimmen, dass er die weissen Flecken zuerst auftreten sah. Dagegen sah er niemals Synchysis scintillans; an den Flecken beobachtete er, dass sie bei Aussetzen der Fütterung vom Rande her rot wurden, so dass der Fundus zuletzt mit Hämorrhagien bedeckt schien. Mikroskopisch entsprachen den weissen Flecken knötchenförmige Anhäufungen von weissen und roten Blutkörperchen in Retina und Chorioidea; ähnliche Knötchen fanden sich auch in fast allen visceralen Organen, begleitet von einer serös-eitrigen Exsudation der serösen Häute. Als Ursache dieser Knötchen nimmt Dor Embolieen oder lokale Reizherde an, die durch die abnorme Blutbeschaffenheit entstehen.

Die späteren Untersuchungen stimmen in ihren Retinalbefunden im allgemeinen mit denen von Panas überein, während die Knötchen Dor's keine Bestätigung gefunden haben. Dagegen hat Hess in der Mehrzahl seiner Fälle die ersten Veränderungen in der Linse vor denen der Retina gefunden und sogar Katarakt bei intakter Retina beobachtet. Die weissen Flecken sahen bei Eröffnung des Bulbus auffallender Weise chokoladebraun aus, und an ihrer Stelle haftete die Retina abnorm fest am Pigmentepithel. Die anfänglichen Veränderungen der Retina bestanden in reichlicher Vakuolenbildung, besonders in den Körnerschichten. Diese Vakuolen hält Hess für die Ursache des weissen Glanzes, indem an ihnen das Licht des Augenspiegels ganz reflektiert wird, während das diffuse Tageslicht das Pigmentepithel durchscheinen lässt. Hess beschreibt schon im ersten Stadium auftretende Veränderungen des Pigmentepithels, das unregelmässige Fortsätze gegen die Stäbchenschicht bildet; auf Flächenbildern zeigt es unregelmässige Pigmentverlagerungen und an einzelnen Schnitten im Mittelpunkte eines konzentrisch angeordneten Pigmentklumpens einen Krystall.

Magnus fand ausser den weissen Flecken noch grosse gelblichweisse Plaques in der Retina dicht über dem Sehnerven und bekam bei grossen Dosen eine starke Ablatio retinae. Grosse Bedeutung schrieb er einer Hyperämie des Ciliarkörpers zu, speziell für die Kataraktbildung, und führte alle Erscheinungen auf Absonderung eines veränderten Plasmas zurück. Bei Behandlung der Linsensubstanz mit Alkohol und Pikrinsäure erhielt er gelbliche Krystalle, die er mit einiger Wahrscheinlichkeit für eine Naphthalinpikrinsäureverbindung hielt. Doch hat Faravelli dieselben Krystalle auch an normalen Linsen nachgewiesen.

Wieder neue Befunde erhielt Kolinski, der allerdings mehr ältere Stadien untersucht hat. Als erste Symptome sah er Gafässdilatation und Blutungen in Chorioidea, Ciliarkörper und Ciliarfortsätzen. Noch vor den weissen Flecken traten im Fundus rote, durch Confluenz der Chorioidealgefässe entstehende auf. Auch bei der histologischen Untersuchung standen die Blutungen im Vordergrund; die körnigen Exsudate, in deren Beschreibung er mit Panas übereinstimmt, gehen nach ihm aus zerfallenen roten Blutkörperchen hervor. In der Retina und Chorioidea fand er ausserdem körnige Massen und Krystalle aus phosphorsaurem Kalk. Ebenso wie im Auge hatten auch in den innern Organen viele Hämorrhagieen stattgefunden, und im Urin konnte manchmal Eiweiss nachgewiesen werden. Kolinski kommt daraufhin zu dem Schluss, dass das Naphthalin dadurch wirkt, dass es die nutritiven Eigenschaften des Bluts, insbesondere der roten Blutkörperchen ändert und dadurch dann die Gefässwandungen alteriert. Man vermisst indessen eine nähere Darlegung und Begründung dieser Anschauung.

Die bisherigen so verschiedenen Resultate führt Snellen in erster Linie darauf zurück, dass die Schnelligkeit und der Grad der Veränderungen bei

den einzelnen Tieren sehr verschieden sind. Doch umgreifen seine Beobachtungen nur einen Teil der früheren. Als erste ophthalmoskopische Veränderungen beobachtete er bei pigmentierten Kaninchen kleine dunkelrote Flecken, die erst hernach glänzend weiss wurden. Im Ausgangsstadium wurden die weissen Flecken vom Rand her vom Pigment verdeckt. Derartige Stellen können nach Snellen die Hämorrhagieen von Dor gewesen sein. Krystalle waren inkonstant in ihrem Vorkommen.

Bei der histologischen Untersuchung fand er nirgends ein Exsudat, ebensowenig rote oder weisse Blutkörperchenanhäufungen. Die übrigen Organe der Tiere zeigten gar keine Veränderungen. Nach Snellen's Auffassung handelt es sich um eine Nekrobiose der Retina und Linse infolge direkter Einwirkung des Naphthalins oder eines Derivats.

Zu einem entgegengesetzten Resultat ist Klingmann gekommen, der besonders die frühesten Stadien untersucht hat. Er fand zunächst immer eine starke Hyperämie des ganzen Uvealtraktus mit Blutextravasaten, dann kam es, noch vor irgendwelchen Veränderungen der Linse und Netzhaut zu einer regelrechten Entzündung dieser Gewebe, zu einer Iridocyklitis. Nach Injektion eines Tropfens Naphthalin in die vordere Kammer trat auch zunächst Iritis, dann Katarakt auf. In den inneren Organen fand Klingmann Entzündungen und Blutungen. Schon bald nach der Fütterung bestand Hämoglobinurie, ausserdem enthielt der Harn rote Blutkörper und Hämatoidinkrystalle. Alle Augenveränderungen sind auf einen Entzündungsprozess des Uvealtraktus zurückzuführen; dieser wird veranlasst durch qualitative Veränderungen des Bluts, für deren Bestehen der Harnbefund spricht.

Die Ergebnisse Klingmann's veranlassten Helbron zu einer Nachprüfung. Er fand im 1. Stadium

keine Entzündung des Uvealtraktus, sondern nur eine aktive Hyperämie der Ader- und Netzhautgefässe. Danach traten in der Netzhaut die grossen weissen Flecken oder glitzernde Krystalle, weiterhin eine ausgedehnte Ablatio auf. Als nächste Folge der Hyperämie ist eine Exsudation anzusehen, am häufigsten zwischen Ader- und Netzhaut, doch auch die letztere durchsetzend. Im Exsudat liegen viele runde stark färbbare amorphe Massen, die Helbron als Oxydationsprodukte des Naphthalins anspricht, ohne dies näher zu begründen. Alle übrigen Veränderungen sind Folge der Exsudation und als albuminöse Degeneration zusammenzufassen.

Ulry hebt hervor, dass gleichzeitig mit der Augenerkrankung viele Veränderungen in den inneren Organen einhergehen, so Nephritis, Bronchopneumonie, Leberzellendegeneration. Er betrachtet darum, am meisten mit Snellen übereinstimmend, das Naphthalin als ein allgemeines Zellgift, das auf alle Gewebe, und, so auch auf das Auge, schädigend wirkt nach Massgabe der Quantität, in der es hingelangt, und der spezifischen Resistenz der einzelnen Gewebsarten.

Diese direkte Einwirkung des Naphthalins auf die Linse wird von Peters und seinen Schülern entsprechend ihren sonstigen Anschauungen nicht angenommen. Sala beobachtete als erste Veränderung Quellung und Hypersekretion des Pigment — und kubischen Epithels des Ciliarkörpers; diese führt zur Änderung der osmotischen Verhältnisse der Vorderkammer und dadurch zur Katarakt. Auch an den einem Netzhautflecken entsprechenden Stellen findet diese Hypersekretion, die sich in Randständigkeit des Pigments und Quellung ausdrückt, statt. Dass es nur eine Hypersekretion ist und nicht Wirkung eines durch das Pigmentepithel hindurchgetretenen Giftes scheint mir nicht bewiesen zu sein.

Sehr eingehende Versuche hat Salffner über die Pathogenese des Naphthalinstars angestellt, die hier

wegen ihrer Bedeutung für die Auffassung der Naphthalinvergiftung erwähnt werden sollen. Er hat im Harn verschiedene Spaltungsprodukte des Naphthalins nachgewiesen, während im Auge nichts davon zu konstatieren war. Dagegen sah er eine Netzhautaffektion auftreten, wenn er das Blut eines stark mit Naphthalin vergifteten Tieres einem andern intravenös injizierte. Bei direkter Injektion in die Vorderkammer bekam er keine Veränderungen, im Gegensatz zu Klingmann.

Hauptsächlich auf Grund dieser letzten Angaben nimmt Hess jetzt den Standpunkt ein, dass das Naphthalin zunächst auf die anderen Organe wirkt und hier viele Zellen zum Zerfall bringt (Abmagerung), und dass bei diesem Zerfall Substanzen gebildet werden, die für die Linse (und dasselbe gilt wohl auch für die Netzhaut) schädlich sind.

Auch für das menschliche Auge liegen einige Beobachtungen vor, nach denen Naphthalin in entsprechend hohen Dosen ähnliche Veränderungen wie beim Kaninchen hervorruft. Lezenius beschreibt einen Fall, in dem auf Darreichung von 5 g Naphthalin in 12 Stunden beiderseitiger Katarakt auftrat; der Fundus war im ganzen getrübt und in der linken Maculagegend war ein gelber Fleck. v. d. Hoeve gibt an, dass mehrfach im Anschluss an eine therapeutische Salbenbehandlung mit β-Naphtol chorioretinitische Herde auftraten, und später sah er auch bei einem Mann, der sehr viel mit Naphthalin zu tun hatte und dem Naphthalin ins linke Auge geflogen war, an diesem chorioretinitische Flecken und sogar Krystalle in der Retina. Indessen ist in v. d. Hoeve's Fällen die ätiologische Bedeutung des Naphthalins nicht unzweifelhaft.

Ehe ich die eigenen Beobachtungen mitteile, will ich noch kurz auf die Art der Einführung des Naphthalins in den Magen eingehen. Man hat dabei verschiedene Methoden benutzt, so verwendete Panas

eine durch Mischung mit Glycerin dargestellte Paste, Dor nahm trockenes reines Naphthalin, Kolinski benutzte eine mit Mucil. Gummi arab. bereitete Schüttelmixtur oder liess die Tiere Naphthalindämpfe einatmen. Klingmann und ebenso Helbron bedienten sich einer 12 1/2 %igen Lösung der Substanz in Paraffinöl. Man hat die verschiedenen Resultate der Untersucher mit der Verschiedenheit der Einführungsart in Verbindung gebracht (Kolinski); da aber das Naphthalin nur rein oder in Verbindung mit chemisch unwirksamen Substanzen verfüttert wurde, so wird die Einführungsart in den Darm wohl nur die Schnelligkeit der Resorption und die Konzentration der Wirkung beeinflussen und insofern von Bedeutung sein.

Bei unsern Versuchen, die grösstenteils an Kaninchen angestellt wurden, wurde ebenfalls eine Mischung von Naphthalin in Paraffin im Verhältnis von 1 : 8 verwendet. Das Paraffin allein erwies sich, wie das auch Klingmann und Helbron angeben, als unschädlich für das Auge, nur dass die Tiere Durchfall bekamen. Im Gegensatz zu den Klingmann'schen Angaben zeigte sich das aus der Apotheke bezogene chemisch reine Naphthalin unlöslich in Paraffin, und es musste deshalb als Schüttelmixtur zur Schlundsondenfütterung verwendet werden. Die Wirkung trat danach immer prompt ein, in ihrer Schnelligkeit und ihrem Grad zum Teil abhängig von der Menge der eingeführten Substanz, ausserdem aber reagierten einzelne Tiere, besonders jüngere und pigmentarme, verhältnismässig viel stärker als andere. Als Dosis wurden 1—3 g Naphthalin pro Kilo Körpergewicht gewählt. Bei 3 g wurden ausgeprägte Augenveränderungen schon nach 3 Stunden beobachtet, bei 1 g blieben ältere Tiere oft ganz frei, junge dagegen zeigten dabei schon starke Veränderungen.

Während der Fütterung mit stärkeren Dosen frassen die Tiere wenig oder nichts, bekamen meist Durchfall und nahmen an Gewicht ab, manchmal sehr stark. Bei den ganz hohen Dosen gingen die Tiere meist innerhalb der nächsten 24 Stunden zu Grunde. Nach Aussetzen der Fütterung erholten sich alle gut. Im Urin konnte dann, wenn eine erhebliche Augenveränderung auftrat, auch ein Naphthalinderivat mit Hilfe der Edlefsen'schen Probe nachgewiesen werden (Rotfärbung bei Zusatz von Eisessig und Natriumnitrit). Albumen fehlte in den leichteren Fällen und war auch in den schwereren nur inkonstant in kleinen Mengen vorhanden. Geformte Bestandteile, die auf eine Nephritis hinwiesen, waren beim Kaninchen nicht nachweisbar.

Bei der Sektion fanden sich die Nieren stark hyperämisch, in der Lunge bestanden in vielen Fällen zahlreiche kleine dunkelrote Herde, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Hämorrhagieen und in einer Minderzahl als bronchopneumonische Herde herausstellten.

Ausser den Kaninchen wurden auch 3 Katzen zu den Versuchen benutzt. Sie bekamen mit Naphthalin gefüllte Kapseln auf den Zungengrund gelegt, die sie dann hinunterschluckten. Doch gelang es nicht, eine Augenerkrankung zu erzielen, sondern die Tiere gingen zu Grunde, ohne dass ophthalmoskopische und mikroskopische Veränderungen vorhanden waren. Ursache hierfür war nicht die neue Applikationsweise, denn der Magendarmkanal war intakt, dagegen enthielt der Harn viele Cylinder und rote Blutkörperchen, und die Nieren zeigten histologisch das Bild einer schweren parenchymatösen Degeneration.

Der klinische Verlauf der Augenerkrankung sei zunächst nach den Versuchsprotokollen einer Reihe von Tieren mit charakteristischen Symptomen geschildert.

No. 1.

Einmalige Injektion von **2 g** Naphthalin pro Kilo Körpergewicht.

Nach 16 Stunden Linse klar, im unteren Teil des Fundus beiderseits extrem peripher gelegene kleine gelbliche und etwas grössere glänzend weisse Herde, sämtlich von kreisrunder Form. Nach 2 Tagen tritt die erste Linsentrübung auf. Die Herde haben sich inzwischen bedeutend vergrössert und sind zahlreicher geworden. An vielen Stellen sieht man sie im Verschmelzen begriffen und ganz peripher hat sich beiderseits ein weit über papillengrosser, glänzendweisser, runder Herd gebildet. Papille, Gefässe und der übrige Teil des Fundus zeigen keinerlei Veränderung.

Beide Augen in diesem Stadium enukleiert nach Tötung des Tieres.

R. Bulbus in Flemming'scher Lösung,

L. Bulbus in der von Birch-Hirschfeld modifizierten Zenker'schen Lösung fixiert.

No. 2.

Dreimalige Injektion von **ca. 2 g** Naphthalin pro Kilo innerhalb 8 Tagen.

Schon nach der ersten Injektion trotz Atropin zunächst Pupillenverengerung. Danach einzelne getrübte Linsenspeichen, keine Fundusveränderungen. Das Tier sieht struppig aus, magert stark ab. Nach 4 Tagen Erholung, vollständiges Verschwinden der Linsentrübung, darauf **Fütterung mit 3 g Naphthalin pro Kilo.** Am nächsten Tag beiderseits in der hinteren Corticalis dichte, radiär gestellte Speichen. Im untern Fundusabschnitt peripherwärts wieder eine Menge kleinerer und grösserer weisser Herde, ein paar über papillengrosse ganz peripher. **Enukleation des rechten Auges.** Fixierung in Flemming'scher Lösung. Im Lauf von 4 Wochen geht die Linsentrübung am linken Auge ganz zurück. An Stelle der weissen Flecken haben sich Pigmentierungen ausgebildet, die vom Rand des Herdes aus gewuchert sind. **Enukleation des linken Auges** und Fixierung mit Flemming'scher Lösung.

No. 4.

Bei diesem Tier war eine mehrfache intravenöse Injektion von 2 g α-Naphthol vorgenommen worden, ohne dass eine Wirkung aufs Auge erzielt werden konnte.

Nach Fütterung mit **3 g** Naphthalin **pro Kilo** in der Linse feine, glashelle, periphere Speichen. Die ganze untere Hälfte des Fundus ist übersät von kleinsten — kleinen weisslichen Herden;

Retinalgefässe ein wenig dilatiert. Rechter Bulbus in Flemmingscher Lösung, linker Bulbus in modifizierter Zenkerlösung fixiert. **Enukleation beider Bulbi** 11 Tage nach der ersten Naphthalinfütterung.

No. 3.

Auf **zweimalige** Injektion von **1 g pro Kilo** und **einmalige** Injektion von **2 g pro Kilo** an den Augen nur eine auffallend schnelle Verengerung der Pupille trotz Atropin und Brechungsanomalien in einzelnen Linsenteilen. Dagegen beträchtliche Gewichtsabnahme, Durchfall und struppiges Aussehen. Nach Erholung des Tieres Injektion von **3 g** pro Kilo. Nach 20 Stunden ganze Linsenperipherie von speichenförmigen Trübungen eingenommen, das Bild des Hintergrundes durch die Linsentrübung und wahrscheinlich auch noch durch eine feine Glaskörpertrübung etwas undeutlicher. Die Retinalgefässe, besonders die kleinen, sehr stark dilatiert. An den untern Rand der Markflügel schliesst sich ein Streifen von normaler roter Farbe an. Weiter nach unten folgt eine den ganzen sichtbaren Fundus einnehmende graue Trübung, in der man einzelne hellere und dunklere Partieen unterscheiden kann. Nach weiteren 24 Stunden sind die Gefässe dicht an der Papille wieder schmal, weiterhin ist ihr Verlauf nur mit Unterbrechungen sichtbar und an der Peripherie sind manche derselben streckenweise wiederum sehr stark gefüllt. Auch nach oben beginnt jetzt dicht neben den Markflügeln eine grauliche Trübung. In diesem Stadium **Enukleation des rechten Auges.** Fixierung in Birch-Hirschfeld'scher Lösung. Im Laufe der nächsten 3 Wochen bilden sich am grauweiss erscheinenden Fundus unregelmässige Pigmentierungen aus und der Glaskörper wird zum Teil von grauen Massen eingenommen. Enukleation des linken Bulbus. Fixierung in Birch-Hirschfeld'scher Lösung.

No. 8.

Junges Kaninchen mit pigmentarmem Fundus, deutlich sichtbaren Chorioidealgefässen.

Injektion von $2^1/_2$ g Naphthalin pro Kilo.

Nach 24 Stunden nur mässige Speichenbildung in der Linse, dagegen starke Hyperämie der Retinalgefässe, wieder mit Ansammlung des Blutes in den peripheren Enden der Gefässe. Entlang den Gefässen sind mehrere feine **Blutungen** aufgetreten. Die ganze Netzhaut bis auf einen ähnlichen Streifen wie bei No. 3 hat eine graue Farbe angenommen und ist ungleichmässig abgehoben. Von den Chorioidealgefässen ist nichts mehr zu sehen. Nach 2 Tagen ist die Linsentrübung, die Hyperämie und Abhebung noch bedeutend stärker geworden. Nach 3 Tagen vom Fundus keine Einzelheiten mehr zu erkennen. Enukleation beider Bulbi.

Rechter Bulbus in Formol.
Linker Bulbus in Flemming'scher Lösung fixiert.

No. 17.

Einmalige Injektion von 2 g pro Kilo bei einem 2 Monate alten Tier.

Schon nach 6 Stunden ausser einer Linsentrübung in der Aequatorgegend starke Hyperämie der Markflügel und graue Verfärbung der unteren Fundushälfte bis auf einen horizontalen roten Streifen längs der Markflügel. In diesem Streifen sind kleine weisse Flecken sichtbar. Enukleation 7 Stunden nach Fütterung.

No. 21.

Nach einmaliger Fütterung von 2 g pro Kilo ähnliche Erscheinungen wie bei No. 8, nur sind sehr starke Blutungen entlang den Retinalgefässen bemerkenswert.

No. 31.

Nach Injektion von **1 g** pro Kilo weisse Flecken im Fundus, nach 2 Tage später erfolgter Injektion von $1^3/_4$ g pro Kilo kommt noch eine diffusse Trübung des Fundus hinzu.

Die ophthalmoskopisch beobachteten Veränderungen des Fundus gehen nach zwei verschiedenen Typen vor sich. Bei der häufigeren treten 5—20 Stunden nach der Fütterung kleinste gelblich-weisse scharf begrenzte Flecken in der Retina auf, die fast immer extrem peripher nach unten liegen. Im Laufe der nächsten Tage, besonders bei erneuter Fütterung, werden diese Herde umfangreicher, indem sie sich konzentrisch vergrössern. Zugleich treten neue auf, auch in der Nähe der Markflügel, und so kommt es an vielen Stellen zur Berührung und Verschmelzung zweier Flecken. Dadurch entstehen eigentümliche Achterfiguren oder grosse runde Herde, an deren Rand kleine Vorwölbungen aufsitzen. Auf diese Weise können sich Herde von weit über Papillengrösse ausbilden. Alle diese Flecken sind glänzend weiss und verdecken die Chorioidealgefässe, nur an der

Peripherie ist ein schmaler rötlicher Saum, der sich indessen doch scharf gegen das normale Rot des Fundus absetzt. Auffallend ist es, dass die meisten Flecken die Form eines Kreises oder einer Ellipse haben, soweit diese nicht offenbar durch Ineinanderfliessen zweier Herde verloren gegangen ist. Nur wenige Flecken zeigen eine ganz unregelmässige Form.

Bei zwei Tieren, von denen eines einen sehr pigmentarmen Fundus hatte, sah ich feine dunkle Punkte in den weissen Partieen auftreten, wenige Tage nach dem Beginn der Fundusveränderungen.

Ausser dieser vereinzelten Erscheinung bildet sich gewöhnlich bei längerem Fortbestehen am Rande der Herde ein pigmentierter Ring aus, der nach und nach in unregelmässiger Form gegen die Mitte vorrückt, so dass der weisse Fleck immer mehr eingeengt wird und schliesslich verschwindet, wenn auch das bis dahin unverändert erscheinende Zentrum erreicht wird. Dann erscheint der ganze Fundusabschnitt, in dem die Veränderungen ihren Sitz hatten, von dunklen unregelmässigen Pigmentierungen eingenommen, zwischen denen kaum etwas von normaler Chorioidea zu Tage tritt.

Die Papille, Retinalgefässe und Glaskörper zeigen während des ganzen Verlaufs keine Veränderungen, und auch die Chorioidealgefässe waren in den Fällen, in denen sie zu sehen waren, nicht dilatiert.

Bei dieser Form der Netzhautveränderungen beschränkt sich also die Affektion auf ganz circumscripte Teile der Retina. Es sind ähnliche Bilder, wie sie von den meisten Beobachtern beschrieben worden sind.

Bei dem zweiten Typus dagegen sind die hinteren Bulbusabschnitte in viel grösserer Ausdehnung, ja oft insgesamt, beteiligt. Ohne dass man vorher einzelne Flecken beobachten kann, sieht man eine diffuse grauweisse Trübung fast den ganzen Fundus bis auf die Markflügel und einen schmalen ihnen anliegenden hori-

zontalen Streifen einnehmen. Zugleich sind die Retinalgefässe extrem dilatiert, die Zeichnung in den Markflügeln ist etwas verwaschen und einzelne Abschnitte zeigen parallaktische Verschiebung. In den nächsten Tagen wird die Trübung noch stärker, die Retinalgefässe dagegen sind jetzt dicht an der Papille ganz dünn geworden, dafür hat sich das Blut in ihren peripheren Enden, besonders in den Venen, angesammelt. Der Gefässverlauf ist an einzelnen Stellen unterbrochen, was auf Faltenbildung schliessen lässt, und in einzelnen Fällen kommt es zu Hämorrhagieen längs der Gefässe. Auch der Glaskörper scheint getrübt, soweit dies bei der gleichzeitigen Linsen- und Fundustrübung festzustellen ist.

Im weiteren Verlauf werden die Gefässe wieder ganz schmal, zuletzt kaum sichtbar und es kommt zu ausgedehnten Pigmentierungen des im übrigen dunkelgrau erscheinenden Fundus.

Ausser der diffusen Ausbreitung ist gegenüber der ersten Form vor allem die starke Beteiligung der Zirkulation auffallend, die Störung im Kreislauf der Retinalgefässe, die in Verbindung mit der sich in der parallaktischen Verschiebung dokumentierenden Ablatio auch eine solche in der durch die Trübung verdeckten Chorioidealgefässen vermuten lässt. Eine dieser Form ungefähr entsprechende Schilderung gibt nur Magnus, während die anderen Untersucher eine derartige Trennung in 2 Typen nicht beobachtet oder nicht beachtet haben.

Auf die Beziehungen zwischen den beiden Formen der Netzhautveränderung, auf etwaige Übergangsformen u. s. w. komme ich nach der Darstellung der histologischen Verhältnisse zu sprechen.

Die Veränderungen der Linse gehen genau in der Weise vor sich, wie sie zuerst von Hess beschrieben sind, zuerst treten Brechungsanomalien einzelner Linsenteile und glashelle periphere Speichen auf, dann eben-

falls peripher gelegene speichenförmige Trübungen, hauptsächlich in der hinteren Corticalis, die bei weiterer Ausbildung gegen das Zentrum der Pupille vorrücken.

Die Ausbildung der Linsentrübung geht im allgemeinen der Netzhautaffektion parallel; sie tritt bald vor, bald nach dieser auf, ohne dass darin eine Regel zu erkennen ist.

Cornea und Iris blieben während des ganzen Verlaufs normal, nur in 3 Fällen trat bald nach der Naphthalinfütterung, noch vor anderen Augenveränderungen, eine starke Pupillenverengerung des atropinisierten Auges auf, die erst auf kräftiges Atropinisieren nachliess. Doch konnte auch hier keine Hyperämie der Iris, von der Klingmann spricht, festgestellt werden, und man muss daher wohl für diese merkwürdige Erscheinung eine nervöse Ursache annehmen.

In einem einzigen Fall mit sehr ausgeprägten Fundus- und Linsenveränderungen trat eine starke Chemosis auf. Synchysis scintillans oder Krystalle in anderer Form waren niemals zu beobachten, trotzdem über 30 Tiere zur Untersuchung kamen in den verschiedensten Stadien. Nur ganz alte Stadien waren nicht darunter.

Die enukleierten Bulbi wurden zum Teil frisch untersucht (Nr. 10, Nr. 16, Nr. 17, Nr. 21), zum Teil in Celloidin eingebettet und dann in Serien geschnitten. Soweit es auf eine Darstellung des Fettes abgesehen war, wurde zur Fixierung das Flemming'sche Gemisch verwendet. Damit die Lösung genügend auf die inneren Schichten einwirken konnte, wurde hierbei ein kleines Fenster in den Bulbus geschnitten. Die Osmierung gelang gut, was daraus zu ersehen war, dass die normalen Lipoidtropfen der Pigmentepithelien alle ganz geschwärzt waren. Ich halte es deshalb für sehr unwahrscheinlich, dass ein irgendwie beträchtlicher Bruchteil des Fetts durch die nachfolgende Behandlung

in aufsteigendem Alkohol und Ätheralkohol in den Präparaten nicht zur Darstellung gekommen ist.

Versuche, Gefrierschnitte eines kleinen Bulbusausschnitts oder der isolierten Retina für Sudanfärbung herzustellen, scheiterten, weil die zarte Retina zu sehr zerfetzt wurde. Die übrigen Bulbi wurden grösstenteils in der von Birch-Hirschfeld modifizierten Zenker'schen Lösung oder in Formol fixiert.

Wenn man einen frisch enukleierten Bulbus in äquatorialer Richtung dicht hinter dem Ciliarkörper aufschneidet, so stellen sich die ophthalmoskopisch glänzend weissen Herde als runde graue Flecken dar, an denen durch die Trübung das sonst überall sichtbare sckwarze Pigment verdeckt ist. Eine chokoladebraune Farbe, wie sie Hess beschreibt, habe ich nicht gesehen.

Der Glaskörper ist normal und leicht von der Retina abzulösen. Wenn die Flecken noch klein sind, so ist an ihnen die Retina in toto gut vom Pigmentepithel zu isolieren; sobald sie aber grösser geworden sind, haftet sie an Stelle der Flecken fester.

In den Fällen, in denen klinisch eine diffuse Trübung beobachtet wurde, zeigte die Retina am aufgeschnittenen Bulbus eine gleichmässige graue Trübung von derselben Farbe wie an den weissen Herden, ausserdem waren manchmal makroskopische Falten sichtbar.

An der isolierten Retina sieht man gelblich gefärbte Flecke, entsprechend den ophthalmoskopisch beobachteten, die von einer inneren hellen und einer äusseren dunklen Zone umgeben sind. Der ganze Herd zeigt demnach eine konzentrische Anordnung.

Krystalle sind in den untersuchten Fällen nicht gefunden worden. Leider gibt es ja noch keine mikrochemische Reaktion auf Naphthalin. Die Edlefsensche Probe, die für derartige minimale Mengen nicht bestimmt ist, fiel, wie zu erwarten, negativ aus, ebenso eine sehr feine Reaktion auf α-Naphthol, die mit einer

diazotierten Atoxyllösung angestellt wird. Letztere Reaktion wurde von Dr. Igersheimer angegeben, der dieselbe früher zum Nachweis des Atoxyls angewandt hatte.

Auf Flächenpräparaten des Pigmentepithels findet man, dass an der Stelle der Herde die Epithelzellen ihre sechseckige Form verloren haben und dass das Pigment in ihnen sehr unregelmässig angehäuft ist. Dagegen habe ich eine konzentrische Anordnung der Epithelzellen um einen im Mittelpunkt gelegenen Krystall nicht feststellen können.

Die Schnitte wurden meist nach van Gieson oder mit Hämotoxylin-Eosin gefärbt, die osmierten mit Safranin. Bei einigen Schnitten wurde Weigert'sche Fibrin- und Elastinfärbung vorgenommen.

Auch histologisch lassen sich ebenso wie ophthalmoskopisch zwei, zunächst sehr verschiedene Typen der Netzhautaffektion auseinanderhalten, wieder besteht bei der einen Form die Veränderung hauptsächlich in einzelnen circumscripten Herden, bei der anderen ist die ganze Netzhaut, zugleich mit dem Glaskörper und der Papille verändert.

An den verschiedenen Bulbi und manchmal auch an verschiedenen Stellen eines Bulbus sieht man die Flecken in den verschiedensten Stadien der Ausbildung. Während die kleinsten auf dem Querschnitt nur etwa die Breite von zwei Pigmentepithelzellen haben, nehmen die grössten schon fast ein Drittel der unteren Netzhauthälfte auf einem durch die Papille gefallenen Schnitte (No. 1) ein.

Schon bei den kleinsten Herden sind sämtliche Schichten der Retina in den pathologischen Prozess einbezogen.

Das Pigmentepithel bildet kleine Buckel gegen die Retina oder einzelne langgestreckte Pigmentzellen reichen bis zwischen die Stäbchen und Zapfen. Ver-

einzelt findet man auch Fuscinkörper, die aus den Epithelzellen frei geworden sind, in den inneren Netzhautschichten (No. 4, No. 9).

Ein Exsudat zwischen Pigmentepithel und Retina besteht nicht.

Die Stäbchen und Zapfen sind zum Teil zerfallen, zum Teil noch gut erhalten. Zwischen ihnen liegen sehr häufig verlagerte äussere Körner, und die Limitans externa ist hier nicht mehr abzugrenzen.

Die äusseren Körner sind stark geschrumpft und lassen keine Querbänderung ihrer Chromatinstruktur mehr erkennen. Zugleich sind sie sehr unregelmässig gelagert und greifen auf die Zwischenkörner-, die innere Körner- und die Stäbchenschicht über. Infolgedessen entstehen grosse Lücken zwischen ihnen, in denen man nur wenige körnige Massen sieht.

Die inneren Körner sind ebenfalls sehr stark geschrumpft und enthalten grosse Hohlräume.

Die Ganglienzellen sind an Stelle der Herde geschrumpft oder schwach gefärbt, Nissl-Schollen sind nicht mehr vorhanden.

Die Radiärfasern ziehen auf beiden Seiten in grossem, nach dem Herde zu konkavem Bogen zu ihrem Ansatz an der Limit. interna, welche mitsamt der Hyaloidea gegen den Glaskörper vorgewölbt ist. Diese Anordnung in Verbindung mit der Lagerung der äusseren Körner deutet darauf hin, dass an der Stelle des Herdes eine Ansammlung von Flüssigkeit stattgefunden hat, die zu einer Verdrängung der Teile geführt hat.

An den Bulbi, an denen sich nur diese Frühstadien fanden, waren die übrige Retina, Glaskörper und der ganze Ulvealtraktus intakt, nur zu beiden Seiten der Ora serata zeigte das Pigmentepithel leichte Grade von Quellung und Vakuolisierung.

Bei den grösseren Herden fällt vor allem auf, dass die Retina hier fest an der Chorioidea haftet, auch wenn in den übrigen Abschnitten eine arteficielle, bei

der Einbettung entstandene Abhebuug stattgefunden hat. Dass wir es nur mit einer arteficiellen Ablatio zu tun haben, ergibt sich daraus, dass sich nirgends im subretinalen Raum ein Exsudationsprodukt findet.

An der Stelle des Herdes ist die Retina im ganzen verbreitert und die Hyaloidea ist bogenförmig abgehoben, ohne ein nachweisbares Exsudat, so dass diese Abhebung ebenfalls als arteficiell, aber bedingt durch eine abnorme Lockerung des Gewebszusammenhangs an der Herdstelle, anzusehen ist.

Auch zu beiden Seiten des eigentlichen Herdes finden sich degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen und den inneren Körnern in sonst intakter Retina. Um die Ganglienzellen ist ein pericellulärer Raum entstanden; sie sind geschrumpft, und haben ihre Nisslkörper und ihre Kernstruktur eingebüsst. Ebenso treten zwischen sonst normalen einzelne geschrumpfte innere Körner auf.

Die Veränderungen des Pigmentepithels sind in diesem späteren Stadium stärker entwickelt. Die fortlaufende Reihe der Epithelzellen ist an einzelnen Stellen ganz unterbrochen, an anderen sind dafür die Zellen mit ihrem Pigment zusammengehäuft und bilden gegen die Retina vorspringende Massen. Da die Stäbchen und Zapfen fest am Pigmentepithel haften und sich seiner Lagerung anpassen, so kommt dadurch ein leicht welliger Verlauf der äusseren Retinalschichten zustande.

Die Pigmentzellen weisen eine grosse Verschiedenheit in ihrem Pigmentgehalt auf, manche sind fast pigmentlos, bei anderen ist das Pigment auf einer nach innen gerichteten Kuppe angehäuft, bildet Klumpen und Fortsätze. Es umschliesst vielfach grössere Vakuolen.

Die Veränderungen in der Stäbchen- und Zapfenschicht, der äusseren und inneren Körnerschicht sind die gleichen wie an den kleinen Herden, nur hoch-

gradiger. Besonders in der inneren Körnerschicht sind manchmal nur die Stützfasern mit ihren Kernen erhalten, während an Stelle der inneren Körner sich Hohlräume gebildet haben, in denen sich kein Inhalt hat nachweisen lassen. Die Ganglienzellen sind zum grossen Teil ganz zu Grunde gegangen, oder sie sind sehr stark geschrumpft und lassen keine feinere Struktur mehr erkennen.

Die Radiärfaserkegel sind verschwunden, statt dessen sind die inneren Schichten ausgefüllt von rundlichen und kolbigen körnigen Massen, die wohl meist als gequollene degenerierte Stützfasern anzusehen sind. Ausserdem finden sich auch hier viele Hohlräume, etwa von der Grösse einer Ganglienzelle. Die Chorioidea, die Papille mit ihren Gefässen und der Glaskörper zeigen auch in diesem Stadium keine Veränderungen.

An den Bulbi mit den grössten Flecken (No. 1) findet sich indessen das Epithel des Ciliarkörpers und seiner Fortsätze etwas stärker verändert. Es erscheint stellenweise blasig und enthält schwach färbbare Kerne. Das Pigmentepithel zeigt grosse Differenzen in seinem Pigmentgehalt. Zwischen den Ciliarfortsätzen findet sich ein ziemlich reichliches Fibrinnetz. An der Hinterfläche der Cornea liegt ein sehr reichlicher körniger Niederschlag, der vielleicht als die Folge einer pathologischen Zusammensetzung des Kammerwassers anzusehen ist.

Zusammenfassend haben wir es bis jetzt also in der Hauptsache mit circumscripten Herden in der Retina zu tun, bei denen degenerative Schrumpfungen der Retinaelemente zusammen mit Lückenbildung in allen Schichten und abnormer Flüssigkeitsansammlung in den Vakuolen einhergehen. Ein abweichendes Verhalten bieten die Bulbi (No. 3 R. und No. 8) dar, an denen ophthalmoskopisch eine diffuse graue Trübung beob-

achtet war, doch zeigt sich bei näherer Beobachtung eine Übereinstimmung in vielen Punkten.

Im grössten Teil ihres Verlaufs haben sich hier die äusseren Netzhautschichten zu mehr oder wenigen hohen Falten, in die das Pigmentepithel tief hineinragt, zusammengelegt, ein Prozess, dessen Anfänge sich schon bei den grossen Flecken fanden. Bei dieser Faltung kommt es zu einer Zerrung der Netzhaut, wie sich daraus ergibt, dass an dem Bulbus mit den stärksten Falten ein Netzhautriss nahe der Ora serata entstanden ist.

Dementsprechend ist hier das Pigmentepithel im allgemeinen viel hochgradiger verändert, doch verhalten sich die einzelnen Abschnitte verschieden. Während in den kleineren Partien, in denen auch die Faltenbildung nur wenig ausgeprägt ist, das Pigmentepithel nur die oben beschriebenen Veränderungen aufweist, sind hier grossenteils die Pigmentepithelien zu grossen Haufen zusammengeballt und zerfallen, kleine zusammengeklebte Pigmentklumpen liegen in subretinalem Raum. Die Kerne sind schlecht färbbar und liegen ebenfalls häufig ausserhalb der Zelle und zwischen die Stäbchen und Zapfen verschleppt. Doch haben nirgends Pigmentepithelien oder nur Fuscinkörner die Limitans externa überschritten. Zwischen Pigmentepithel und Retina findet sich ein fibrin- und leucocytenhaltiges Exsudat, das bei No. 8 umfangreich ist, während es bei No. 3 nur in kleineren Abschnitten der Retina vorhanden ist. Bei No. 8 liegen im Exsudat ausserdem, stellenweise ganz massenhaft, kleine runde mit Hämatoxylin sehr stark gefärbte Gebilde von etwa $^1/_2$ äussere Korngrösse. Sie finden sich ausserdem noch in den äusseren Netzhautschichten und der Chorioidea. Es liegt nahe, sie für Naphthalinderivate anzusehen, wie dies Helbron tut, ohne doch einen Beweis dafür zu erbringen.

Die Retina zeigt in ihrer ganzen Ausdehnung bei No. 3 gänz ähnliche Veränderungen, wie sie bei den grösseren weissen Flecken beschrieben sind, bei No. 8 dagegen ist sie noch besser erhalten. Die Retinalgefässe, besonders die Venen, sind stark gefüllt und enthalten relativ viel Leukocyten. An beiden Papillen können wir die Folgen einer von den Gefässen der Papille ausgehenden Exsudation beobachten. Die markhaltigen Nervenfasern sind auseinandergedrängt und von Leukocyten durchsetzt, und von der Papille aus hat sich ein Leukocytenschwarm im Glaskörper ausgebreitet. Diesem kommt von der Ora serata aus ein anderer entgegen.

Das Chorioidealgewebe ist aufgelockert, enthält grosse Spalten und stellenweise Anhäufung von Leukocyten. Die Gefässe zeigen einen verschiedenen Füllungszustand. Zum grossen Teil sind sie prall mit oft halbzerfallenen roten Blutkörperchen gefüllt, wodurch das Bild einer Stase entsteht; eine Veränderung der Wandung war auch bei Elastinfärbung nicht festzustellen.

Die vorderen Augenabschnitte waren nur wenig beteiligt. Das Cylinderepithel der Ciliarfortsätze zeigte vacuoläre Degeneration und zwischen den Fortsätzen lag bei No. 3 eine Fibrinausscheidung.

Eine Restitutio ad integrum der afficierten Retina bei Aussetzen der Fütterung habe ich bis jetzt nicht beobachten können. Wenn die Flecken noch klein sind (No. 9), so bleiben sie längere Zeit unverändert, oder es kommt zur Pigmenteinwanderung. Die stärksten Umwandlungen sind bei No. 3 L. vorhanden. Das Pigmentepithel ist zu Grunde gegangen, und Retina und Chorioidea sind nicht mehr gegeneinander abzugrenzen. Die Elemente der Retina sind im höchsten Grade des Zerfalls, so dass sie kaum noch zu erkennen sind, oder sie sind ganz in wenig differenzierte, grosse schollige,

oft stark pigmentierte Massen umgewandelt, zwischen denen zahlreiche Züge eines zellreichen, oft ebenfalls pigmentierten Bindegewebes liegen vom Charakter eines Granulationsgewebes. Von den Gefässen der Chorioidea sind nur die grösseren erhalten; der Glaskörper ist zum Teil von einem feinen, im Beginn der Organisation befindlichen Fibrinnetz eingenommen.

Was nun das Vorkommen von Fett in der Retina betrifft, so ist dasselbe nur spärlich zu finden, und ausschliesslich dann, wenn die Veränderung nach dem ersten Typus der circumscripten Flecken vor sich geht. Es handelt sich dabei um eine Infiltration von Fettkörnchen, die dem Verlauf des Gliagerüstes folgt. Sie tritt besonders in den Randteilen der Herde auf, wie dies schon Snellen angegeben hat. Die Fettkörnchen sind entlang den Stützfasern angeordnet, und am dichtesten sind die Radiärfaserkegel mit feinem osmiumgeschwärzten Körnchen besetzt, während sie nach aussen zu immer seltener werden. Ganze Fettkörnchenzellen dagegen kommen nicht vor, doch liegen an einzelnen Stellen die Fettkörnchen mehr in Haufen zusammen in einer Form, die der von Ganglienzellen gleicht.

Die Annahme Snellens, dass mit der „Fettdegeneration" der Prozess in der Netzhaut beginnt, weil sie gerade an der Grenze von gesundem und krankem Gewebe liegt, ist wohl nicht berechtigt und mit den heutigen Anschauungen, welche die pathologische Fettanhäufung durchweg auf eine Fettinfiltration zurückführt, nicht übereinstimmend. Es ist ausserdem sehr unwahrscheinlich, wie Leber betont, dass ein fertiges Zellderivat wie das Gliagerüst noch derartiger chemischer Umsetzungen fähig ist. Auch kann man aus dem mikroskopischen Bild kaum entnehmen, ob die Fettkörnchen innerhalb der Gliafasern liegen, vielmehr ist es danach ebenso gut möglich, dass sie ihnen nur angelagert sind. Deshalb sind derartige Bilder nicht

beweisend für die Krückmann'sche Ansicht einer Einlagerung des Fetts in die Gliafasern. Für die Anordnung der Fettkörnchen in der Retina sind hier wohl in erster Linie mechanische Verhältnisse massgebend. Die in die Retina eintretende Flüssigkeit enthält eine gewisse Menge von Fetttröpfchen suspendiert, und wenn nun mit dem Nachrücken neuer Flüssigkeit die Durchtränkung fortschreitet, so bilden die festeren, die ganze Retinabreite durchquerenden Gliafasern ein Strömungshindernis, das die Fettkörnchen nicht ohne weiteres passieren können. Infolgedessen sammeln sie sich reihenförmig längs ihnen an. Doch ist es auch nicht ausgeschlossen, dass bei der Degeneration Substanzen gebildet werden, die irgend eine chemische anziehende Wirkung auf das Fett ausüben und dadurch diese Lagerung hervorrufen.

Für die Herkunft des Fetts kommen beim Kaninchen zwei Quellen in Betracht, das Blut und der normalerweise in den Pigmentepithelien vorhandene Lipoidtropfen. Um die Abstammung von letzterem zweifellos auszuschliessen, wäre eine Untersuchung an Tieren ohne solchen Lipoidtropfen erforderlich gewesen. Es war uns indessen bei unsern darauf abzielenden Versuchen an Katzen nicht möglich, Veränderungen der Retina zu erzielen. Wie oben erwähnt, kommt es schon frühzeitig zu einer Degeneration des Pigmentepithels, dagegen findet keine aktive Einwanderung von Pigmentepithelzellen statt. Nun ist gerade an den Stellen, an denen sich das meiste Fett in der Retina findet, das Pigmentepithel wenig degeneriert, und es finden sich entweder keine oder nur sehr wenige Fuscinkörper in der Nachbarschaft der retinalen Fettkörnchen und auch nicht in den äusseren Retinalschichten. Hier kann man mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die Fettkörnchen nicht durch Zersplitterung des Lipoidtropfens entstanden sind. Auf

welche Weise sie in die Retina gelangen, lässt sich aber nicht feststellen.

Dagegen sieht man vereinzelt an anderen Präparaten mit viel weniger Fett Fuscinkörper neben den Osmiumkörnern und stark veränderte zwischen die Stäbchen und Zapfen geschobene Pigmentepithelien an der entsprechenden Stelle. Hier liegt die Annahme näher, dass eine Aufteilung des Lipoidtropfens und Einschwemmung der entstandenen Teile in die Retina stattgefunden hat.

Eine ganz sichere Entscheidung über den Modus der Infiltration der Retina lässt sich indessen beim Kaninchen nicht treffen.

Es ist naheliegend, für die Erklärung des ophthalmoskopischen Bildes der weissen Flecken aus dem histologischen Befund das Fett heranzuziehen. Doch ist seine Menge viel zu gering, um für eine so starke Lichtreflexion in Betracht zu kommen, im Gegensatz zu seiner Bedeutung bei den meisten weissen Herden der Retinitis albuminurica. Auch Fibrin findet sich nicht an der Stelle der Herde. Man muss also auf die zahlreichen Hohlräume in allen Retinalschichten zurückgreifen, um eine mikroskopische Grundlage für eine Abwechselung von stärker und schwächer lichtbrennenden Substanzen zu bekommen, wie dies schon Hess tut. Die Differenz im Brechungsvermögen muss immerhin schon beträchtlich sein, da die Flecken ophthalmoskopisch oft ganz weiss, bei Tageslicht hellgrau aussehen.

Möglicherweise entstehen bei der Degeneration der Netzhautelemente myelinähnliche Substanzen mit grossem Brechungsvermögen, wie sie schon mehrfach in der Retina nachgewiesen sind. Jedenfalls muss man annehmen, dass eine Veränderung der Retina, die sich als ein einfaches cystoides Ödem mit Degeneration darstellt, wenigstens beim Kaninchen, genügt, um ophthalmoskopisch eine glänzend weisse Farbe zu erzeugen.

Die schwarzen Punkte, die man manchmal in den weissen Flecken auftreten sieht, sind auf die unregelmässige Lagerung des Pigmentepithels und die Anhäufung des Pigments darin zu beziehen.

Bei der Form der diffusen Netzhautveränderung sind die Verhältnisse durch die Exsudation und die Faltenbildung der Retina wesentlich anders.

Um sich über die Entstehungsweise der durch die Naphthalinfütterung gesetzten Netzhautveränderungen klar zu werden, ist es wichtig, dass sich zwischen den verschiedenen Formen der Netzhauterkrankung Uebergänge feststellen lassen. Bei den abgegrenzten weissen Herden handelt es sich vorwiegend um degenerative Prozesse, um einen Zustand, der als nicht entzündliches Ödem mit zahlreichen cystoiden Hohlräumen zu bezeichnen ist. Derartige Fälle hat Snellen im Auge, wenn er die Wirkung des Naphthalins allein in einer Degeneration der Netzhautelemente sieht. Es handelt sich dabei entweder um eine Nekrobiose mit nachfolgender Quellung oder um eine Flüssigkeitsansammlung mit sekundärer Gewebsschädigung. Die relativ starke Degeneration nebst dem Mangel einer sichtbaren Zirkulationsstörung und Exsudation macht die Annahme notwendig, dass eine direkte toxische Einwirkung auf die Retina stattgefunden hat. Eine im Darm resorbierte, durch die Nieren ausgeschiedene Substanz muss im Blute gekreist haben und kann von hier aus an allen Stellen des Körpers ihre Wirkung ausüben. Damit es zur Ausdildung der circumscripten, oft konzentrisch angeordneten Herde kommt, müssen wir annehmen, dass von bestimmten Stellen des Gefässsystems aus, entweder durch Anhäufung der giftigen Substanz z. B. bei Stromverlangsamung und Auskrystallisation oder durch grössere Empfindlichkeit einzelner Gefässabschnitte eine

erhöhte Intoxikation, vielleicht nur durch Diffusion, stattfindet. Sehr gut würde damit der allerdings nur vereinzelte Befund von Hess stimmen, Krystallbildung im Pigmentepithel inmitten eines Herdes. Die Giftwirkung kann sich an den empfindlichen Retinaelementen schon bemerkbar machen, ehe es zu einer Schädigung und erhöhten Durchlässigkeit der Gefässwand für Flüssigkeit gekommen ist und es kann infolgedessen eine degenerative Schrumpfung der Retinaelemente mit nachfolgender Quellung stattfinden. Dabei sind sämtliche Retinaschichten, wenn auch in verschiedenem Grade, der Nekrose unterworfen, und man kann daher nicht annehmen, dass das Gift einen spezifischen Einfluss auf bestimmte Elemente ausübt, wie etwa manche Gifte nur die Ganglienzellen oder die Nervenfasern schädigen, Auch die häufige Beteiligung anderer Organe weist darauf hin, dass es sich um eine für sämtliche Zellen schädliche Substanz handelt, womit die desinfizierende Eigenschaft des Naphthalins übereinstimmt.

Die Ansicht von Peters und Sala, dass wir es mit einer erhöhten oder perversen Sekretion der Pigmentepithelien zu tun haben, scheint deshalb unrichtig, weil schon früh Zeichen nicht einer erhöhten Funktion, sondern eines Zerfalls dieser Zellen auftreten, der sich weiterhin bis zu den höchsten Graden ausbildet.

Bei der zweiten, oben beschriebenen Form besteht eine Exsudation unter die Retina und in den Glaskörper mit einem mehr oder weniger grossen Gehalt an Leukocyten und Fibrin und eine diffuse Veränderung der Retina selbst, die der an den einzelnen Flecken beschriebenen ähnlich ist. Hiermit verbunden ist eine Hyperämie und Stauung in den Gefässen, die bis zur Stase geführt hat, und eine starke Degeneration des Pigmentepithels. Im weiteren Verlauf tritt Granulationsgewebe an die Stelle der unterge-

gangenen Retina. Alles in allem ergibt sich das Bild eines entzündungsähnlichen Prozesses. An demselben Bulbus (No. 3 R) kommen neben Abschnitten mit stärkerer Exsudation solche vor, in denen das Bild dem der grösseren weissen Flecken fast gleicht. Durch klinische Beobachtung war festgestellt, dass die exsudative Form entweder nach hohen Giftdosen oder bei Fütterung sehr junger Tiere auftritt und dass dasselbe Tier (No. 31), das bei Fütterung mit geringen Quanten weisse Flecken bekam, nach stärkeren Giftmengen die diffuse Fundustrübung zeigte. Danach erscheint die letztere als die stärkere Wirkung derselben Noxe, die in schwächeren Graden nur isolierte Herde hervorruft. Sie ist dadurch ausgezeichnet, dass zu der Nekrose des Netzhautgewebes noch ein entzündungsähnlicher Zustand aller hinterer Augenabschnitte hinzukommt, der auch zu Störungen der Zirkulation und Schädigung der Gefässwände führt. Es sind also weder Snellen und Ulry, die alle Netzhautveränderungen durch direkte Einwirkung des Naphthalins entstehen lassen, ganz im Recht, noch Panas und Helbron, die als primär jedesmal eine Exsudation annehmen. Eine stärkere Affektion der Gefässe, als wie sie sich stets mit entzündlichen Vorgängen verbindet, ist nach unsern Befunden für gewöhnlich nicht anzunehmen, nur bei den stärksten Dosen kommt es zu einzelnen Hämorrhagieen an den Retinalgefässen, während diese nach Kolinski die Hauptveränderung bilden. In der Lunge dagegen sind nach Naphthalinfütterung sehr oft circumscripte Hämorrhagieen vorhanden.

Auch auf eine Zirkulationsstörung als einziges Moment lassen sich die Augenveränderungen nicht zurückführen; denn bei den schwächeren Veränderungen ist davon nichts nachweisbar und bei Zeichen von Stauung tritt gleichzeitig ein entzündliches Exsudat auf. Allerdings wird gerade an den Punkten

mit schlechtester Zirkulation eine Giftansammlung stattfinden, die ihrerseits wieder schädigend auf die Zirkulation wirkt.

Um die verschiedenen Veränderungen von einer gemeinsamen Ursache abzuleiten, müssen wir auf ein im Blute kreisendes Gift zurückgreifen, das das einemal fast ausschliesslich auf die Retina, das andere mal mehr auf die Gefässe wirkt, das in schwächeren Graden degenerative, in stärkerer Konzentration zugleich auch irritative Prozesse hervorruft.

Das Naphthalin zunächst auf die inneren Körperorgane wirken zu lassen und dann die bei deren Zerfall gebildeten Stoffe für die Augenveränderungen verantwortlich zu machen, wie dies Hess speziell für die Katarakt tut, stimmt nicht mit der Tatsache überein, dass in vielen Fällen die Augenveränderungen die zuerst auftretenden oder die einzigen sind (vgl. Snellen), oder dass nur unbedeutende Organveränderungen stattfinden, und dass andererseits oft ein starker Zerfall innerer Organe ohne Augenveränderungen vorkommt.

Auch die Salffner'schen Übertragungsversuche sind kein Beweis für die Hess'sche Ansicht, da ganz sicher Naphthalinderivate im Blut kreisen, spezifische Cytotoxine im Blut aber erst auf Grund dieser Hypothese anzunehmen sind.

Eine Veränderung der geformten Blutelemente, auf die Kolinski und Helbron grosses Gewicht legen, wurde in unseren Fällen nicht gefunden, trotz genauer Untersuchung (Näheres darüber in einer demnächst erscheinenden Arbeit: „Zur Morphologie und Pathogenese der Naphthalinveränderungen am Auge" von Igersheimer und Ruben).

Es liegt kein zwingender Grund vor, von der nächstliegenden Annahme abzuweichen, dass es das Naphthalin oder eines seiner Derivate ist, welches eine toxische Wirkung auf die Gewebe des Auges

ausübt. Allerdings hat man bisher von diesen Substanzen nichts im Auge nachweisen können, aber ein solcher Nachweis ist auch mit grossen Schwierigkeiten verbunden, da man nicht weiss, welche Umwandlungen das Naphthalin im Körper erleidet und da keine mikrochemischen Reaktionen für diese Substanzen bekannt sind.

Zum Schluss spreche ich Herrn Professor Th. Leber für sein stetes Interesse und seine Ratschläge bei dieser Arbeit, die auf seine Anregung hin entstanden ist, meinen besten Dank aus, ebenso Herrn Dr. Igersheimer für seine freundliche Unterstützung.

Literaturverzeichnis.

1. Bouchard, La revue médicale. 1886, Nr. 52.
2. — Production artif. de la cataracte. Revue générale d'Ophthalm. 1886, S. 370.
3. Panas, Études sur nutrition de l'oeil d'après des expériences... Arch. d'Ophthalmol., 1887, Mars.
4. Dor, De la production artif. de la cataracte par la naphthal. Rev. générale d'Ophthalm. 1887, S. 1.
5. Hess C., Über die Naphthalinveränderungen im Kaninchenauge und über den Massagekatarakt.
   19. Bericht der Ophthalm. Ges. zu Heidelberg, 1887.
6. — Pathologie und Therapie des Linsensystems. Graefe-Sämisch, Handbuch der Augenheilk., VI. Band. 2. Abt. S. 167. 1905.
7. Magnus, Über den Einfluss des Naphthalins auf die Sehorgane. Therapeut. Monatshefte 1887, Oktober.
8. — Experimentelle Studien über die Ernährung der Krystalllinse und über Kataraktbildung. v. Gr. Arch. 1890, B. 36 4, S. 150.
9. Kolinski, Zur Lehre von der Wirkung des Naphthalins auf das Auge und den sogen. Naphthalinstar. v. Gr. Arch. 1889, Bd. 35 2, S. 29.
10. Snellen jr., Netvlies Andvoningen bij Naphthalinvergiftung. Nederl. Tijdschr. v. Gen. 32. Bd. 1892, Juli.
11. Faravelli, Sulla cataratta naftalinica. Ann. di Ottalmol. 1893, Bd. XXII. (Mitgeteilt nach Michel, Jahresberichte 1893.)
12. Klingmann, Über die Pathogenese des Naphthalinstars. Virch. Arch. 1897, Bd. 149, S. 12.
13. Ulry, Recherches sur la nutrition de l'oeil et la cataracte naphth. Thèse de Bordeaux 1897, Nov.
14. — La nutrition du crystallin. Arch. d'Ophthalm. 1898, Bd. 18, S. 145.
15. Helbron, Beitr. zur Frage der Naphthalinwirkung. Zeitschrift für Augenheilk. 1899 II, S. 433.
16. Peters, Über die Veränderungen an den Ciliarepithelien bei Naphthalinvergiftung.
   30. Bericht der Ophthalmol. Ges. zu Heidelberg, 1902.

17. Sala, Über die Veränderungen an den Ciliarepithelien bei Naphthalinverg. Klin. Monatsh. f. Augenheilk. 1903, Bd. 41, S. 1.
18. Salffner, Zur Pathogenese des Naphthalinstars. v. Gr. Arch. 1904, Bd. 59, S. 520.
19. Edlefsen, Münchner Med. Wochenschrift 1904, Nr. 5, S. 233; Nr. 15, S. 684.
20. v. d. Hoeve, Über die schädliche Wirkung des β-Naphthols auf das menschliche Auge. v. Gr. Arch. 1901, Bd. 53, S. 74.
21. — Chorioretinitis beim Menschen durch die Einwirkung von Naphthalin. Arch. für Augenheilk. 1906, Bd. 56, S. 259.
22. Lezenius, Ein Fall von Naphthalinkatarakt am Menschen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1902, S. 129.
23. Krückmann, Über Netzhautdegeneration, insbesondere im Anschluss an Arteriosklerose.
33. Bericht d. Ophthalmol. Ges. zu Heidelberg, 1906, S. 65.
24. Leber, Über die Entstehungsweise der nephritischen Netzhauterkrankung. v. Gr. Arch. f. Ophthalm. 1909, 70. Bd., S. 200.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 28. August 1884 zu Lübbecke in Westfalen. Meine Eltern waren der Kaufmann Julius Ruben und Frau Henriette Ruben. Ich besuchte nach der Volksschule die Selekta zu Lübbecke und von Obertertia ab das Gymnasium Lyceum II zu Hannover. Ostern 1903 ging ich auf die Universität nach München, wo ich ein Semester Philosophie und orientalische Sprachen studierte. Danach ging ich zum Studium der Medizin über, zunächst in Strassburg und München, wo ich Ostern 1906 das Physikum machte. Während der klinischen Semester studierte ich in Freiburg, Berlin, Heidelberg, machte hier Herbst 1908 das medizinische Staatsexamen und war danach als Medizinalpraktikant an der Heidelberger Universitäts-Augenklinik und -Poliklinik tätig.